

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-249909

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K

7/00

9/06

9/08

31/695

識別記号

ADA

庁内整理番号

7306-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)10月30日

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 コラーゲンの架橋反応抑制剤

⑯ 特 願 昭61-91769

⑰ 出 願 昭61(1986)4月21日

⑱ 発 明 者 長 岡 嘉 雄 東京都葛飾区東四つ木1-17-9-102  
 ⑱ 発 明 者 安 増 知 子 船橋市本郷町500-1-3-309  
 ⑱ 発 明 者 野 田 誠 二 千葉市若松町531-464  
 ⑱ 発 明 者 肥 後 盛 明 千葉市幕張西6-8-8  
 ⑲ 出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外5名

## 明 細 書

1. 発明の名称 コラーゲンの架橋反応抑制剤

2. 特許請求の範囲

(1) 分子内にシラノール基を少なくとも1個有するケイ素化合物を含有することを特徴とする、コラーゲンの架橋反応抑制剤。

(2) ケイ素化合物が、一般式(I)：



(式中、Rは、炭素数1～12のアルキル基、アラルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基であり、2以上のRは互いに同一でも異なっても良く、nは0～3の整数である。)

で表わされる化合物又はこれらの脱水縮合体である特許請求の範囲第(1)項記載の架橋抑制剤。

(3) ケイ素化合物がメチルトリシラノールである特許請求の範囲第(1)項記載の架橋抑制剤。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、コラーゲンと糖類とのメイラード反応によるコラーゲンの架橋形成(老化架橋)を抑制する架橋抑制剤に関するものである。

〔従来の技術〕

従来より、食品あるいは医薬品等に配合されるリジン、グルタミン酸やアラニン等のアミノ酸がガラクトースやデキストロースなどの糖と反応し、かっ色物質を生成することが知られており、この反応はメイラード反応と呼ばれている。これに対して、上記褐変を抑制して長期保存しても変色しない技術の開発が行なわれている。例えば、特開昭58-1129945号公報には、粒状の糖類又はアミノ酸類の少なくとも一方の外周に特定の粘着性物質の薄状被膜を設けることが開示され、又特開昭58-164683号公報には、含水量3%以下の多糖類をアミノ酸に対して40%以上添加した組成物が開示されている。

一方、生体内でも糖尿病患者のヘモグロビンや

老人のコラーゲンにメイラード反応がおこっている証拠が発見され、メイラード反応と糖尿病、あるいは老化との関連が注目されている(糖尿病については S. Rahbar; Chin. Chim. Acta. 22 296 (1968) など、老化については、D. Fujimoto; Biomedical Res. 5 279 (1984) など)。これは、生体内のたんぱく質が対象であり、前記方法では、生体内で生じるメイラード反応を抑制することができないので、新規技術の開発が望まれている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、本発明は、生体内で生じるメイラード反応、特にコラーゲンの架橋反応を有効に抑制できる新規技術を提供することを目的とする。さらに、本発明はコラーゲンの架橋形成を抑制して結合組織の老化を抑制できる技術を提供することを目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は、皮膚のコラーゲンに着目し、種々の化合物を用いてコラーゲンのメイラード反応(老

化架橋)の抑制効果を調べた結果、分子内にシラノール基を有するケイ素化合物が上記効果を有するとの知見に基づいてなされたのである。

すなわち、本発明は、分子内にシラノール基を少なくとも1個有するケイ素化合物を含有することを特徴とする、コラーゲンの架橋反応抑制剤を提供する。

本発明で用いるケイ素化合物は、分子中に少なくとも1つのシラノール基を有するケイ素化合物であればいずれでもよいが、好ましくは一般式(1)



(式中、Rは、炭素数1~12、好ましくは1~6のアルキル基、アラルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、またはアルコキシ基であり、2以上のRは互いに同一でも異なっても良く、nは0~3、好ましくは1~3の整数である。)

で表わされる化合物又はこれらの脱水縮合体を用いるのがよい。これらのケイ素化合物として、具体的には、メチルトリシラノール、ジメチルジシ

3

ラノール、トリメチルシラノール、エチルトリシラノール、ジエチルジシラノール、プロピルトリシラノール、オクチルトリシラノール、ドテシルトリシラノール、ベンジルトリシラノール、フェニルエチルトリシラノール、プロベニルトリシラノール、シクロヘキシルトリシラノール、メトキシトリシラノール、エトキシトリシラノールの1種又は2種以上の混合物があげられる。又、メチルトリシラノールの脱水縮合2量体、同3量体なども使用可能である。上記各種化合物のうち、本発明では、特にメチルトリシラノールを用いるのが好ましい。

上記シラノール基を有するケイ素化合物は、

- (i) 対応するクロルシランを加水分解し、水酸化アルカリと反応させて得られるシリコネートを、カチオン交換樹脂あるいは各種酸にてpHを4~5に調整して製造するか、あるいは
- (ii) 対応するアルコキシシランの加水分解によって製造することができる。

これらのケイ素化合物は、そのまま又は水、エ

4

タノールなどの溶媒に溶解又は分散させた形態でコラーゲンの架橋形成抑制剤として使用可能である。さらに、該架橋形成抑制剤には、各種添加物、例えば防腐剤、香料などを添加することができる。

本発明で用いるケイ素化合物は安全性上問題がない。次に該ケイ素化合物の安全性データを示す。

LD<sub>50</sub>  
(mg/kg)

メチルトリシラノール  
(ラット皮下投与)

1,000以上

〔発明の効果〕

本発明によればコラーゲンが糖類によって架橋されるのを有効に防止することができる。そこで本発明の抑制剤を用いると、人体中に含まれるコラーゲンの架橋によって生じる皮膚の老化等各種の老化を効果的に防止することができる。

従って、本発明の架橋抑制剤は、化粧品や軟こう等の皮膚外用剤、注射等の方法による医療用又は健康ドリンク剤や健康食品等に配合して、用い

5

6

ることができる。

尚、皮膚外用剤として用いる場合には、外用剤中に本発明の抑制剤が0.01～10重量%（以下%と略称する。）含有されるようにするのがよい。注射等の医療用に用いる場合、又は食品として用いる場合には、体重1kg当り本発明の抑制剤をそれぞれ0.1～10mg、0.01～1mgとなるように用いるのがよい。

次に実施例により本発明を具体的に説明する。

#### 〔実施例〕

##### 実施例1

メチルトリシラノールを次の方法により製造し、これをコラーゲン又はコラーゲンとグルコースの系に本発明の架橋形成抑制剤を種々の量で添加して各種サンプルをつくり、コラーゲンの架橋抑制効果を調べた。

##### メチルトリシラノールの製造方法

メチルトリシラノールを加水分解して生じた沈澱を回収し、これを3倍モルの水酸化ナトリウム溶液に溶解し、トリソジウムメチルシリコネート

水溶液を調製した。

この水溶液を水で希釈し、陽イオン交換樹脂あるいは各種酸にてpHを4～5に調整し、メチルトリシラノール水溶液を得た。

##### 架橋抑制効果測定方法

若鶏の骨を粉碎・脱灰して得たコラーゲン100mg、0.2Mグルコースの0.2Mリン酸バッファー溶液（pH7.4）1ml、およびケイ素化合物を所定量とり、37℃で4週間反応させた。反応後、コラーゲンを遊離し、10mgのコラーゲンを常法に従がいシアニ化臭素（CNBr）にて切断し（CBペプチドの生成）、アクリルアミドゲル電気泳動にかけた。

この結果得られたCBペプチドゲル電気泳動パターンを第1図に、デンストメトリーの測定結果を第2図に示す。そこで、第1図のA部分（低分子量領域）に対するB部分（高分子量領域：メイラード反応により架橋が形成されたコラーゲンの高分子物）の比、およびCNBrによる切断によって可溶化したコラーゲンの割合を、用いた

7

サンプルの組成とともに表-1にまとめて示す。

尚、第1図においてコラーゲンは図の上側から下側に向けて泳動し、上側が高分子量領域、下側が低分子量領域である。各バンドは、図の右側に示した様なペプチドであると同定されている。又、第2図において、図の右側が高分子量領域、左側が低分子量領域である。図中の番号は、第1図のゲル電気泳動の主なピークに対応しており、それぞれ

- 1  $\alpha_1\text{CB}_1$
- 2  $\alpha_2\text{CB}_1 + \alpha_1\text{CB}_2$
- 3  $\alpha_1\text{CB}_2$
- 4  $\alpha_1\text{CB}_3$
- 5  $\alpha_2\text{CB}_3$

に相当する。

表 - 1

サンプル No	サンプルの組成			結 果	
	コラーゲン (mg)	グルコース (M)	メチルトリ シラノール (%)	A部分/ B部分	可 溶 化 コラーゲン (%)
1	100	—	—	0.11	100
2	100	0.2	—	0.53	54
3	100	0.2	0.003	0.55	50
4	100	0.2	0.01	0.40	81
5	100	0.2	0.03	0.35	86
6	100	0.2	0.1	0.40	76
7	100	0.2	0.3	0.54	54

9

10

以上の結果より、メチルトリシラノールを0.01～0.1%添加すると、メイラード反応によるコラーゲンの架橋、高分子化が抑制され、シラノール化合物が架橋抑制に効果のあることがわかる。なお、生体では、コラーゲンおよびグルコース濃度が、本発明の評価法と比較して低いため、架橋は非常に長時間かけておこると考えられ、シラノール化合物の投与量は、本発明で効果のあった0.01～0.1%に限定されることはない。

#### 実施例2

次に本発明のコラーゲンの架橋抑制剤を添加した各種組成物を次に示す。

#### クリーム配合例

成 分		配合量
油    相	流動パラフィン	6重量部
	パラフィンワックス	1
	パルミチン酸イソプロピル	3
	鯨ロウ	2
	セチルアルコール	2
	ステアリン酸	2
	グリセリンモノステアレート	1.45
	POE(40) モノステアレート	1.35
水   相	ブチルパラベン	0.1
	メチルパラベン	0.2
	メチルトリシラノール 1%水溶液	50
	精製水	30.9

11

12

#### 軟こう配合例

成 分		配合量
油  相	白色ワセリン	25重量部
	ステアリルアルコール	22
	ブチルパラベン	0.015
水   相	プロピレングリコール	12
	S D S	1.5
	メチルパラベン	0.025
	メチルトリシラノール 2%水溶液	25
	精製水	14.46

#### 健康ドリンク配合例

成 分		配合量
メチルトリシラノール 1%水溶液		1重量部
砂	糖	10重量部
香	料	適量
精	製 水	89重量部

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図はコラーゲンのCBペプチドのゲル電気泳動を、第2図はゲル電気泳動のデンストメトリーを示す。

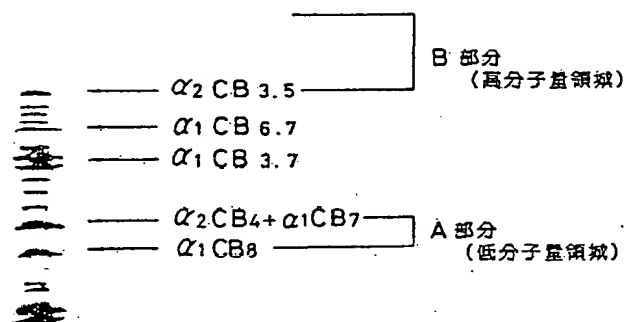
#### 注射液配合例

成 分		配合量
メチルトリシラノール 1%水溶液		50重量部
食	塩	0.9
精	製 水	49.1

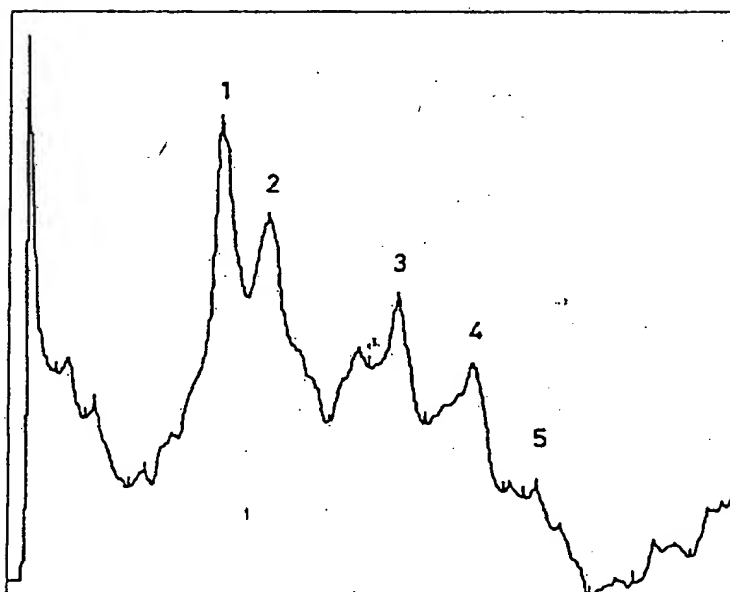
13

14

第 1 図



第 2 図



手 続 補 正 書

昭和 年 61. 6. -2 日

特許庁長官

宇賀道郎 殿

1. 事件の表示 昭和61年特許願第91769号

2. 発明の名称 コラーゲンの架橋反応抑制剤

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名 称 (676) ライオン株式会社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話(代)211-8741

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔



5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第7頁下から3行目の“メチルトリシ  
ラノール”を「メチルトリクロルシラン」に訂  
正する。

(2) 同書第8頁14行目の“ペプチドケル”を  
「ペプチドゲル」に訂正する。

